



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

JÚLIA CALAZANS ALVARENGA DE OLIVEIRA ALVES

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO (DRGE)
E ASMA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de curso
apresentado no formato de artigo
como requisito ao curso de
Bacharelado em Biomedicina do
UniCeub, sob orientação da prof.
Ana Claudia de Souza

Brasília,
Distrito Federal, 2017

Associação entre doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e Asma: Revisão bibliográfica

JULIA CALAZANS ALVARENGA DE OLIVEIRA ALVES*
ANA CLAUDIA DE SOUZA**

Resumo

A asma é uma doença que se caracteriza por uma inflamação nos alvéolos pulmonares e está presente em cerca de 4,4% da população brasileira, enquanto a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é caracterizado pelo retorno do ácido gástrico através do esôfago, causando complicações e atinge cerca de 12% da população brasileira. O presente trabalho tem como objetivo apresentar os principais argumentos para a associação da DRGE com a asma, e de maneira mais específica verificar quais as maiores dificuldades de diagnóstico destas duas patologias. Foi realizada uma revisão bibliográfica do tipo narrativa que demonstrou que existem várias teorias que corroboram a correlação entre DRGE e a asma, porém mais estudos devem ser feitos no intuito de comprovar cientificamente esta associação.

Palavras-chave: Asma. Doença do refluxo gastroesofágico. refluxo gastroesofágico. transtornos respiratórios. hiper-reatividade brônquica.

Association between gastroesophageal reflux disease (GERD) and Asthma: Bibliographic review

Abstract

Asthma is a disease characterized by inflammation in the lung alveoli and is present in a certain 4.4% of the Brazilian population, while gastroesophageal reflux disease (GERD) is characterized by the return of gastric acid through the esophagus, causing complications and reaches about 12% of the Brazilian population. The present study aims to present the main arguments for the association of GERD with asthma, and more specifically to verify the greatest difficulties of diagnosis of these two pathologies. A bibliographic review of the narrative type was carried out, which showed that there are several theories that corroborate the correlation between GERD and asthma, but more studies should be done in order to prove this association scientifically.

Key-words: Asthma. Gastroesophageal reflux disease. gastroesophageal reflux. respiratory disorders. bronchial hyperresponsiveness.

*Graduanda do curso de Biomedicina do centro universitário de Brasília- UNICEUB

**Mestre em Odontologia, Doutora em patologia moléculas, Professora de Biomedicina no centro universitário de Brasília – UNICEUB

1. Introdução

O refluxo gastresofágico (RGE) ocorre quando o conteúdo do estômago retorna pelo esôfago, podendo ocorrer de maneira fisiológica ou patológica. O RGE acontece de forma assintomática e sem complicações fisiológicas normalmente e em qualquer indivíduo independente da idade, porém, quando associado a doenças ou patologias, passa a ser conhecido como Doença do refluxo gastresofágico (DRGE) e apresenta lesões, sinais e sintomas, que necessitam de diagnóstico e tratamento de acordo com a gravidade (FRAGA; MARTINS, 2012).

A DRGE foi descrita como alteração patológica crônica, que tem como causa o refluxo de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e órgãos adjacentes, causando assim sinais e sintomas esofagianos ou extraesofagianos, que podem ou não estar associados a lesões nos tecidos desses órgãos (MORAES FILHO et al., 2002).

Os sintomas mais recorrentes, apresentados em aproximadamente 20% dos adultos e com uma frequência de pelo menos uma vez por semana, são pirose e regurgitação. Porém são descritos também sinais e sintomas atípicos ou extra esofágicos, sintomas que são respiratórios ou otorrinolaringológicos, tais como, broncoespasmo, tosse crônica, inflamações na laringe e asma (GURSKI et al., 2006).

Asma é uma doença crônica, que se caracteriza por uma resposta bronco constritora exacerbada, e uma intercorrência do fluxo respiratório, acompanhados de sibilância, dispneia, dores torácicas e tosse (IV DIRETRIZES, 2006). É uma doença que pode afetar o ser humano em qualquer idade, desde criança a adultos, e de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2009) a asma é uma doença que acomete cerca de 300 milhões de pessoas em todo mundo.

No Brasil a asma afeta cerca de 4,4% da população, aproximadamente 6,4 milhões de habitantes, onde 5,1% das pessoas afetadas são mulheres. Em 2013 houve a maior taxa de mortalidade pela doença na região sul, cerca de 24% (ALFRADIQUE et al., 2009; BRASIL, 2015).

Estudos como os de Kiljander e Laitinen (2004) e o de Thakkar et al. (2010) mostraram uma alta prevalência de pacientes com DGRE e a Asma simultaneamente, sendo que em

alguns casos o refluxo gastroesofágico não apresenta sintoma, dificultando o diagnóstico e, consequentemente, o tratamento.

Existem muitos debates sobre os mecanismos pela qual a DGRE pode causar a asma ou a asma causando DGRE, estudos demonstram que a microaspiração do conteúdo gastroesofágico, ou uma alteração no reflexo vagal associadas ao refluxo, podem ser fatores desencadeadores da asma, em contrapartida, uso de medicamentos beta-agonistas ou a mudança de pressão intratorácica alterada, associadas a asma podem desencadear a DGRE (HARDING, 2005; STEIN, 2003).

Os principais obstáculos encontrados pelos pesquisadores que buscam a correlação entre a asma e a DGRE, estão relacionados a falta de diagnóstico específico e entendimento sobre a importância e a gravidade da asma, a falta de uma padronização para o diagnóstico de DGRE e a falta de reconhecimento das diferentes formas de refluxo gastroesofágico (ácido, levemente ácido e alcalino) (RATIER, 2011).

Existe uma correlação entre a asma e a DRGE, entretanto, ainda não é totalmente compreendido como ocorre essa associação, uma possível causa desse desconhecimento é a dificuldade de diagnóstico e caracterização de ambas. Portanto, o presente trabalho tem como objetivo geral apresentar os principais argumentos para a associação da DRGE com a asma, e de maneira mais específica verificar quais as maiores dificuldades de diagnóstico destas duas patologias.

2. Metodologia

Este trabalho foi realizado no formato de uma revisão bibliográfica narrativa, buscando relatar e discutir o desenvolvimento do tema proposto sob um ponto de vista teórico e científico. Sendo assim foi composto por publicações nacionais e internacionais levantadas nas bases de dados literários PubMed, Scielo, Biblioteca Virtual da Saúde e Google Acadêmico, por meio da utilização das palavras chave Asma, Doença do refluxo gastroesofágico, refluxo gastroesofágico, transtornos respiratórios, hiper-reatividade brônquica. Foi dada prioridade aos documentos publicados no período de 2002 a 2017. Acrescentando trabalhos anteriores a esse período que são de importância teórica.

3. Desenvolvimento

3.1 Etiopatogenese e diagnóstico da Asma

A asma é uma inflamação nas vias aéreas de forma crônica, e se evidencia por uma hiperresponsividade alveolar e uma restrição do fluxo de ar presente nos alvéolos pulmonares, e em algumas situações não há necessidade terapêutica. É uma condição que abrange diversas células e mediadores inflamatórios que causam os sinais e sintomas. O diagnóstico da asma é feito a partir de achados clínicos e sempre que possível é feita prova de função pulmonar, para a verificação da gravidade da doença (BRASIL, 2010).

As vias aéreas têm uma resposta extremamente rápida a variados estímulos, que podem vir a causar uma resposta de contração inesperada, podendo causar desde pequenas tosse e sibilos, a uma dispneia e opressão torácica. Normalmente a constrição das vias aéreas são facilmente reversíveis, porém em casos mais graves de asma, esta obstrução pode ser mais complexa e de difícil reversibilidade. As principais mudanças anatômicas causadas pela asma incluem o aparecimento de células mediadoras de inflamação, exsudato de plasma, edema, hipertrofia da musculatura nos brônquios, muco no epitélio brônquico, por tanto o tratamento é feito por meio de anti-inflamatórios (CAMPOS, 2007).

A asma possui características do resultado da inflamação, que caracteriza a doença, como, o estreitamento brônquico intermitente, que é gerado por intermédio da contração dos músculos brônquicos, pelo edema e hipersecreção na mucosa. A resposta inflamatória causada pela asma é crônica e gera agressões e reparos repetidas vezes, o que pode ser um meio de gerar lesões irreversíveis (SOCIEDADE BRASILEIRA, 2012) Os principais sintomas associados à asma estão descritos no quadro 1.

O diagnóstico clínico é sugestivo quando o paciente apresenta dois ou mais dos sintomas, tais como, dispneia, tosse crônica, sibilância e desconforto torácico da asma é inespecífico, já que alguns pacientes não apresentam todos os sintomas, ou apresentam uma variabilidade dos sintomas, onde o desencadeamento será feito por alérgenos inespecíficos. É de suma importância ressaltar que os sibilos, apesar de indicar obstrução, pode não ocorrer em todos os pacientes (SOCIEDADE BRASILEIRA, 2012).

Quadro 1. Principais sintomas associados a asma – critérios de diagnóstico clínico.

Sintomas que sugerem asma	Agravantes dos sintomas
Dois ou mais dos sintomas: sibilância, dispneia, desconforto torácico e tosse.	Piora à noite e no início da manhã Pioram em resposta a exercícios, exposição à alérgenos, poluição ambiental e ar frio. Desencadeados por AAS ou betabloqueadores Melhoram com bronco dilatador ou corticoides sistêmicos
História familiar de asma ou atopia	
Sibilância difusa, audível na ausculta torácica.	
Eosinofilia não explicada	

Fonte: Adaptado de BRASIL (2010, p. 25).

Para o diagnóstico funcional é feito espirometria e pico do fluxo expiratório (PFE ou Peak flow). A espirometria analisa a presença de obstrução no pulmão e a possibilidade de reversão, é utilizado o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada (CVF/VEF1) para a obtenção dos resultados. Já a PFE mede a capacidade máxima do fluxo expiratório com um medidor, e pode se utilizar bronco dilatador para avaliar a melhora do fluxo em crises, esses parâmetros são utilizados para avaliar a gravidade e a reversibilidade da asma, auxiliando na classificação da gravidade da doença (BRASIL, 2010). No quadro 2, é demonstrado todos os parâmetros para a classificação semiológica da asma, porém é importante ressaltar que a gravidade da doença pode ser alterada com o passar do tempo, com respostas de melhora ou piora dependendo do paciente.

Em um estudo feito para avaliar a mortalidade e número de hospitalizações por asma no Brasil, utilizando a plataforma DATASUS, do banco de dados do departamento do Sistema Único de Saúde, concluiu-se que de 2008 para 2013 houve uma redução de 10% do número de óbitos por asma, já na questão de hospitalização, em 2008 foram relatados 205.276 casos de hospitalização por asma, enquanto em 2013 o número foi reduzido para 129.728 pacientes internados, tendo uma queda de 36% em seis anos (DATASUS, 2016 apud CARDOSO, 2017).

Quadro 2. Classificação da asma.

	Intermitente	Leve	Persistente/ moderada	Grave
Sintomas típicos	Raro	Semanal	Diário	Diário/Contínuo
Necessidade de uso de beta-2 para alívio	Raro	Eventual	Diário	Diário
Limitação para fazer atividades	Nenhuma	Piora com esforço	Piora com esforço	continua
exacerbações	Rara	Afeta atividades	Afeta atividades	Frequente
VEF1 ou PFE	>80%	>80%	60-80%	<60%

Fonte: Adaptado de IV DIRETRIZES (2006).

3.2 Etiopatogenese e diagnóstico da Doença do Refluxo gastroesofágico

A doença do refluxo gastroesofágico está relacionada com o retorno do líquido gástrico, para o esôfago e órgãos adjacentes, podendo ou não lesionar o tecido desses órgãos (MORAES FILHO et al., 2002).

Moraes-Filho (2012) fez um estudo em 22 duas cidades brasileiras, com 13.959 adultos (maiores de 16 anos). Onde os integrantes da pesquisa responderam questionários sobre queixas de pirose e sua frequência (sintoma típico de refluxo), e obteve como resultado que 11,9% dos pesquisados tinham pirose mais de uma vez por semana.

Outro estudo, com 3.934 participantes, adultos (maiores de 20 anos), demonstrou que 31,3% apresentaram sintomas de DRGE, mais de uma vez por semana, sendo que a taxa era maior em mulheres (34,3%), e em indivíduos com IMC superior à 30 (39,1%) (OLIVEIRA et al., 2005)

A DRGE é uma doença que afeta aproximadamente 12% dos Brasileiros, o diagnóstico por meio dos sintomas é o mais utilizado, porém o diagnóstico também pode ser feito por meio da endoscopia digestiva alta e da pHmetria esofagiana, devido à alta sensibilidades desses exames. Como tratamento, atualmente, é feito o controle dos sintomas, utilizando medicação e medidas comportamentais, tais como elevação da cabeceira da cama,

não deitar logo após refeições, redução de peso em casos de obesidade, suspensão de fumos e outros (HENRY, 2014).

Pode-se classificar semiologicamente a DGRE por meio de endoscopia, como: erosiva, quando se tem a presença de erosões no trato esofágico e presença de sintomas típicos. Não erosiva, quando existem os sintomas típicos ou atípicos, porém sem presença de erosão, e ainda pode ser classificada como complicada, quando há ulcerações ou metaplasia intestinal (JUNIOR, 2014).

A DRGE possui uma variação de sinais e sintomas muito grande, normalmente agrupados em típicos, sinais de alarme, atípicos e outros sintomas, como mostrado no quadro 3. Sendo que a falta de sintomas não exclui o diagnóstico, já que em pacientes que possuem sintomas extra esofágicos nem sempre apresentam pirose ou a regurgitação (SOCIEDADE PORTUGUESA, 2012).

Quadro 3- Sinais e sintomas da Doença do Refluxo Gastresofágico.

Típicos	Sinais de alarme	Atípicos	Outros sintomas
- Azia/Pirose -Regurgitação ácida	- Disfagia - Odinofagia - Perda de peso inexplicada - Anemia -Hemorragia digestiva	-Dor torácica sem causa cardíaca - Manifestações: 2- Pulmonares (asma, bronquite, tosse crônica, e outros). (3- Orais: erosão do esmalte do dente, faringite, e outros).	-Náusea - Halitose - Rouquidão

Fonte: Adaptado de SOCIEDADE PORTUGUESA (2012)

O diagnóstico da DGRE é feito normalmente com o histórico médico do paciente, que deve apresentar os sinais e sintomas típicos, tais como pirose após 30/60 min após a ingestão de alimentos e regurgitação, pelo menos 2 vezes por semana, e pode apresentar também os sinais de alarme (MORAES FILHO et al., 2002).

Porém, pacientes que demonstram sinais e sintomas atípicos costumam não apresentar pirose e regurgitação, dificultando o diagnóstico. Esses pacientes também não

costumam apresentar erosão no trato esofágico, necessitando de mais cautela e maior diversidade de exames para o diagnóstico final (JUNIOR, 2014).

Quanto aos exames feitos para diagnosticar a DGRE temos a endoscopia digestiva alta, que pode demonstrar a presença de lesões na mucosa esofágica, porém estudos mostram que de 30 a 60% não apresentam lesões, pois pode se tratar de DGRE não erosiva, para a comprovação da presença de refluxo pode ser realizado uma pHmetria de 24 horas, que vem demonstrando uma ótima qualidade e sensibilidade no resultado, principalmente quando o paciente apresenta os sintomas atípicos da doença (SOCIEDADE PORTUGUESA, 2012).

3.3 Associação da asma com Doença do Refluxo Gastroesofágico

O estudo de Agüero e colaboradores (2007) com 280 pacientes, com idade entre 47 e 49 anos, demonstrou que 15% dos pacientes com DGRE estudados apresentaram sintomas respiratórios, sendo que destes, 11% apresentaram Asma. Demonstra ainda que 13% dos pacientes com queixas respiratórias apresentavam erosão esofágica, enquanto 18% não apresentavam erosões, corroborando o estudo de Junior (2014) que diz que os pacientes com sintomas atípicos não costumam apresentar erosão.

Em um estudo prospectivo com 6.215 pacientes sugestivos de DRGE, foi relatado que em 32,8% dos pacientes possuíam sintomas extraesofágico, onde destes 4,8% relataram ter asma (JASPERSEN et al., 2003).

De acordo com Wong (2004), pacientes que tem manifestações extra esofágicas não costumam apresentar sintomas típicos, e essa situação é relatado por 40%-60% dos pacientes asmáticos que apresentam DRGE.

A associação dessas doenças vem sendo estudada, para propor algumas teorias, tais como a teoria do reflexo e a teoria da microaspiração do conteúdo gástrico ácido.

3.3.1 Teoria do reflexo

Um estudo feito por Mansfiel e Stein (1978), com pacientes asmáticos, utilizou como metodologia a administração de duas soluções para os pacientes, a primeira solução para

marcar um tempo padrão, e continha solução salina. A segunda solução para ver o tempo de reação, continha ácido clorídrico, estes pacientes relataram sintomas extraesofágicos e pulmonares ao mesmo tempo com a solução de ácido clorídrico em tempo menor que na solução padrão. Os sinais e sintomas eram revertidos com o uso de antiácido, constatando, assim, pelos autores que um reflexo esôfagobronquico poderia estar sendo desencadeado por uma acidez, associando assim a asma e o DRGE.

Dois estudos, um feito por Gastal et al (1994) e o outro por Cucchiara et al (1995), utilizando monitoramento de pH intraesofágico (pHmetria com dois canais), relataram que em pacientes com asma, tosse crônica e dor torácica era observado presença de RGE no esôfago distal e que no esôfago proximal os pacientes apresentavam dor torácica sem outros sintomas pulmonares, levando a conclusão de que a presença de ácido no esôfago desencadeia um reflexo, levando a uma broncoconstrição.

Um estudo com 7 pacientes asmáticos, utilizando para monitoramento do refluxo a pHmetria e indução de tosse através do uso de capsaitria inalatória e indução de refluxo com ácido clorídrico, demonstrou que a presença de ácido no esôfago distal aumentou a tosse nesses pacientes, demonstrando ainda que os sintomas de regurgitação e pirose podem estar associados aos sintomas de tosse e dispneia da asma (WU et al.,2002)

3.3.2 Teoria da microaspiração de ácido gástrico

Mendelson (1946) notou que pacientes anestesiadas, aspiravam conteúdo gástrico e que quando o aspirado parava no trato respiratório desencadeava uma crise similar a uma crise asmática, ao fazer experimento com animais, observou que o ácido gástrico causava um broncoespasmo e reação exudativa pulmonar, que também são encontrados em pacientes asmáticos, concluiu-se então, que o conteúdo ácido pode induzir a broncoconstrição.

3.3.3 Outras teorias

Alguns autores acreditam que a asma pode gerar a DRGE por meio de alterações fisiológicas que estão associados a doença, como aumento da pressão intratorácica, alteração vagal, diminuição da pressão no esfíncter esofágico (RATIER; PIZZICHINI; PIZZICHINI. 2011).

A broncoconstrição presente na asma pode causar alteração na pressão interna, a diferenciação na pressão do esfíncter esofágico e do estômago pode levar a um relaxamento na musculatura permitindo um refluxo (ZERBIB et al. 2002).

O uso de medicamentos para tratamento da asma como β 2-agonistas, teofilina, ou até mesmo os corticoide orais, podem alterar a pressão do esfíncter esofágico inferior levando a uma RGE (FIELD, 2000).

Neste contexto, o refluxo é apontado como uma doença comum no trato gastrointestinal, podendo se agravar e ser considerado uma patologia (DRGE) que pode vir a atingir outros órgãos, se qualificando como refluxo extraesofágico, podendo atingir faringe, laringe e trato respiratório. Das reações extrasofágicas a mais descrita são as respiratorias, tendo como manifestações a asma, tosse crônica (sem tabagismo como causa), bronquite e pneumonias, podendo estar ligado a sintomas otorrinolaringológicos como rouquidão, pigarro, dor de garganta e tosse. Quando se tem a associação do refluxo com as manifestações extraesofágicas é presumido que o suco gástrico está afetando os outros órgãos e causando uma reação de hiper-reatividade brônquica (AGUERO et al. 2007; WONG, 2004)

Como ainda se tem pacientes cujo a DRGE não apresenta os sintomas típicos (DRGE não erosivo), o diagnóstico pode ser dificultado, já que exames como a endoscopia digestiva alta podem não detectar alguns casos. Já a pHmetria de 24 hr é o mais sensível para detectar o refluxo extraesofágico, porém não consegue definir uma relação entre o refluxo e sintomas extraesofágico (GURSKI et al. 2006)

4. Considerações finais

A DREG pode ter seu diagnóstico dificultado por não apresentar os sintomas típicos em algumas situações clínicas, e portanto não apresentando alterações visíveis nos exames de endoscopia, outra dificuldade vista no diagnóstico desta patologia é diagnosticar clinicamente as alterações extraesofágicas provocadas por ela, devido a possibilidade do paciente não apresentar sintomas da patologia. A asma, por sua vez, ainda é diagnóstica pelos sintomas, porém com a transitoriedade dos mesmos, ou a presença somente em fortes crises respiratórias, o diagnóstico se torna complicado. Alguns dos sintomas, além de serem

transitórios, estão presentes em outras patologias pulmonares, como bronquite, pneumonia, fibrose cística, embolia pulmonar, que devem ser excluídos antes de diagnosticar como asma.

É necessário ressaltar, que para o diagnóstico isolado destas duas patologias existem meios bastante utilizados na prática clínica, porém quando a questão é o diagnóstico das duas doenças correlacionadas, principalmente em relação as manifestações extraesofágicas da DREG ainda há uma dificuldade, que justifica o fato da relação entre a asma e a DREG ainda não estar totalmente estabelecida.

Como visto, o refluxo pode vir a causar asma por meio das lesões causadas principalmente pela microaspiração do ácido gástrico no trato respiratório. Porém a asma também pode predispor a DRGE, pois as alterações geradas pela doença faz com que as duas patologia coexistam, como disfunção vagal e do diafragma, aumento da pressão intratorácica e a diminuição da pressão no esfíncter esofágico, porém nenhum estudo conseguiu comprovar com certeza a associação das duas doenças, principalmente por falta de diagnóstico que demonstrem essa correlação.

5. Referências bibliográficas

IV DIRETRIZES Brasileiras para o Manejo da Asma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília , v. 32, supl. 7, p. S447-S474, Nov. 2006

AGUERO, G. C. et al. Prevalência de queixas supraesofágicas em pacientes com doenças do refluxo erosiva e não-erosiva. **Arquivo de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 44, n. 1, Mar. 2007.

ALFRADIQUE, M. E. et al. Internações por condições sensíveis à atenção primária: a construção da lista brasileira como ferramenta para medir o desempenho do sistema de saúde (Projeto ICSAP – Brasil). **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 6, p. 1337-1349, Jun. 2009

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Doenças respiratórias crônicas. **Cadernos de Atenção Básica**, Brasília, Série A, n. 25, p. 24-44. 2010

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Saúde Brasil 2014: Uma análise da situação de saúde e das causas externas. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2014_analise_situacao.pdf. acesso em: 24, ago de 2017

CAMPOS, S.H. Asma: suas origens, seus mecanismos inflamatórios e o papel do corticosteróide. **Revista Brasileira de Pneumologia Sanitária**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 47-60, Dez. 2007

CARDOSO, T.A. et al. Impacto da asma no Brasil: análise longitudinal de dados extraídos de um banco de dados governamental brasileiro. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 43, n. 3, p. 163-168, Jun. 2017.

FIELD, S.K. Gastroesophageal reflux and asthma: can the paradox be explained?. **Canadian respiratory journal**, Oakville, v.7, n. 2, p. 167-176, Abr. 2000.

GURSKI, R.R. et al. Manifestações extra esofágicas da doença do refluxo gastroesofágico. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v.32, n.2, p.150-160, Abr. 2006.

HARDING, S.M. Gastroesophageal reflux: a potential asthma trigger. *Immunol Allergy Medical Clinics of North America*, Philadelphia, v. 25, n. 1, p. 131-148, Fev. 2005

HENRY, M.A.C.A. Diagnóstico e tratamento da doença do refluxo gastroesofágico. **Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, v. 27, n. 3, p. 210-215, Set. 2014

JASPERSEN, D. et al. Prevalence ou extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: as análises based on the ProGERD study. **Alimentary Pharmacology And Therapeutics**, Londres, v. 17, n. 12, p. 1515-1520, Jul. 2003.

JUNIOR, L.J.A. Doença do refluxo gastresofágico. **Jornal Brasileiro de Medicina**, Rio de Janeiro, v.102, n. 6, p.31-36, Dez. 2014.

KILJANDER, T.O.; Laitinen, JO. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in adult asthmatics. **American College of Chest Physicians**, Chicago, v.126, n. 5, p. 1490-1494, Nov. 2004

MORAES-FILHO, J.P.P. Doença do refluxo gastroesofágico de difícil tratamento. **Revista brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 69, n. 12, p.41-46, Dez. 2012.

MORAES-FILHO, J.P.P. et al. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. **American Journal of Gastroenterology**, Londres, v. 97, n. 2, p. 241-248, Fev. 2002.

OLIVEIRA, S. S. et al. Prevalência e fatores associados à doença do refluxo gastroesofágico. **Arquivo de gastroenterologia**, São Paulo, v. 42, n. 2, p. 116-121, Jun. 2005.

OMS (Organização Mundial de Saúde). 2008-2013 Action plan for the global strategy for the prevention and control of non-communicable diseases. Geneva: WHO, 2009. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44009/1/9789241597418_eng.pdf . Acesso em: 24 ago. 2017.

RATIER, J.C.A.; PIZZICHINI, E.; PIZZICHINI, M. Doença do refluxo gastroesofágico e hiperresponsabilidade das vias aéreas: coexistência além da chance?. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. Brasília, v.37, n.5, p.680-688, Out. 2011

SOCIEDADE BRASILEIRA de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.38, S. 1, p. S1-S46 Abr. 2012

SOCIEDADE PORTUGUESA de Gastroenterologia. Doença de refluxo gastroesofágico normas de orientação clínica. 2012. Disponível em: http://www.spg.pt/wp-content/uploads/2015/11/NOC_drge.pdf . Acesso em: 04 out 2017.

STEIN, M.R. Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness. **American College of Sports Medicine**. 2003;115 Suppl 3A:55S-59S
THAKKAR, K. Boatright, RO; Gilger, MA; El-Serag, HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. **Pediatrics**. Springfield, v. 125, n. 4, p: e 925-930, Abr. 2010

WONG, W.M.; FASS, R. Extraesophageal and atypical manifestations of GERD. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**. Melbourne, v.19, s. 3, p. 33-43, Set. 2004

WU, D.N. et al. Effects of Esophageal Acid Perfusion on Cough Responsiveness in Patients With Bronchial Asthma. **American College of Chest Physicians**, Chicago, v. 122, n. 2, p. 505-509, Ago. 2002

ZERBIB, F. et al. Effects of bronchial obstruction on lower esophageal sphincter motility and gastroesophageal reflux in patients with asthma. **American journal of respiratory and critical care medicine**. Nova Iorque, v. 166, n. 9, p. 1206-1211, Nov. 2002